

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) **EP 0 993 308 A2**

(43) Veröffentlichungstag:
19.04.2000 Patentblatt 2000/16

(51) Int. **A61L 2/00**
Cl.7:

(21) Anmeldenummer: 98936352.8

(86) Internationale Anmeldenummer:
PCT/EP98/03627

(22) Anmeldetag: 18.06.1998

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:
WO 98/58680 (30.12.1998 Gazette 1998/
52)

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT
LI LU MC NL PT SE

(71) Anmelder: SCHERING
AKTIENGESELLSCHAFT
13342 Berlin (DE)

(30) Priorität: 24.06.1997 DE 19727838

(72) Erfinder: KRAUSE, Werner
D-13505 Berlin (DE)

(54) MIT FLUORALKYLGRUPPEN BESCHICHTETE STENTS, VERFAHREN ZU IHRER
HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ZUR RESTENOSEPROPHYLAXE

(87) This international application for which the EPO is a designated office has not been
republished by the EPO according to article 158(1) EPC.

Cette demande internationale pour laquelle l'OEB est office désigné n'a pas été
republiée par l'OEB en vertu de l'article 158(1) CBE.

Diese internationale Anmeldung, für die das EPA Bestimmungsamt ist, würde, gemäß
Artikel 158(1) EPÜ, vom EPA nicht wieder veröffentlicht.

EP 0 993 308 A 2

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : <div style="text-align: center; font-weight: bold;">A61L</div>	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/58680 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03627 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1998 (18.06.98) (30) Prioritätsdaten: 197 27 838.8 24. Juni 1997 (24.06.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03627 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1998 (18.06.98) (30) Prioritätsdaten: 197 27 838.8 24. Juni 1997 (24.06.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03627 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1998 (18.06.98) (30) Prioritätsdaten: 197 27 838.8 24. Juni 1997 (24.06.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: STENTS COATED WITH FLUOROALKYL GROUPS, METHOD FOR PRODUCING SAME AND THE USE THEREOF IN THE PROPHYLAXIS OF RESTENOSIS (54) Bezeichnung: MIT FLUORALKYLGRUPPEN BESCHICHTETE STENTS, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ZUR RESTENOSEPROPHYLAXE (57) Abstract The invention relates to stents consisting of a base body coated with a carrier polymer linked to perfluoroalkyl chains which protrude from the stent surface like a brush. The invention also relates to a method for producing said stents and to their use in the prophylaxis of restenosis. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft Stents, die aus einem Stentgrundkörper bestehen, der mit einem Trägerpolymer beschichtet ist, an das Perfluoralkylketten gebunden sind, die bürstenförmig von der Stentoberfläche abstehen, sowie Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
RJ	Benin	IB	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Mit Fluoralkylgruppen beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung
und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe**

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Gefäßimplantate und beschreibt mit
Fluoralkylgruppen beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre
5 Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

Stand der Technik

Stents sind Stand der Technik (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch 257. Auflage, Verlag
W. de Gruyter). Stents sind Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen
in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z.B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-,
10 Gallengangstent). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschuß
(z.B. Atherosklerose) oder Druck von außen (z.B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive
Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen oder interventionell radiologischen
Eingriffen (z.B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt.

Es besteht nun das Problem, daß der Stent für den Körper einen Fremdkörper darstellt
15 und es zu Unverträglichkeitsreaktionen kommt.

- 2 -

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Stents zur Verfügung zu stellen, die besser verträglich sind als herkömmliche Stents. Diese Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebenen Stents gelöst, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet sind.

5 Beschreibung der Erfindung

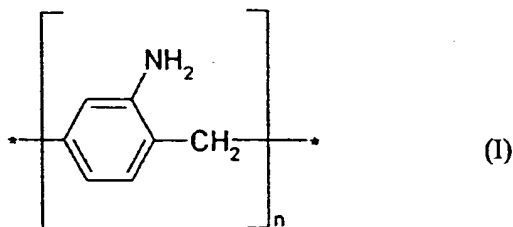
Die oben geschilderte Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die Oberfläche der Stents mit einem Trägerpolymer beschichtet wird, von dem Fluoralkylgruppen büstenförmig abstehen.

- Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus dem Stentgrundkörper, der mit
 10 einem Trägerpolymer beschichtet ist, an das Perfluoralkylketten gebunden sind, die büstenförmig von der Stentoberfläche abstehen.

Als Grundkörper können die handelsüblichen Gefäßimplantante verwendet werden, z.B. ein Wiktor-Stent, ein Strecker-Stent, ein Nitinol-Stent oder ein Palmaz-Schatz Stent. Der Stentgrundkörper kann metallisch oder aus einem Polymer hergestellt sein.

- 15 Als Trägerpolymere kommen beispielsweise modifizierte Polyurethane in Betracht, die derivatisierbare Gruppen tragen, z.B. Amino-, Hydroxyl-, Carboxyl-, Carbonyl-, Thiol-, Thiocarboxyl- oder andere Funktionen, die umgesetzt werden können. Die derivatisierbaren Gruppen können auch über Polyethylenglycole, Polysaccharide, Cyclodextrine, Polyaminopolycarbonsäuren oder Proteine im Trägerpolymer enthalten
 20 sein.

Es sind aber auch Polymere auf der Basis von Polyamino-p-xylylen (Formel I) vorteilhaft als Trägerpolymere einsetzbar.

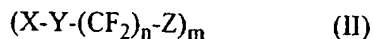


- 3 -

Weiter können folgende Polymere als Trägerpolymere verwendet werden:

- Polyorganosilane, Polyvinylpyrrolidone, Polymethylmethacrylate,
 Polyhydroxymethylmethacrylate, Mischpolymere aus N-Vinylpyrrolidon und
 Hydroxymethylmethacrylat, Polyamide, Polyacrylamide, Polyethylene, Polyethylenoxide,
 5 Polyethylenglycole, Polyester, Polypropylenoxide, Polysiloxane, PVC-Derivate,
 Polyvinyl lactame, Polyethylenterephthalate, Polysilicone, Polysaccharide, Proteine,
 Polysulfone oder Polysulfonate, mit der Maßgabe, daß sie eine oder mehrere der oben
 genannten derivatisierbaren Gruppen enthalten.

- 10 An das Trägerpolymer sind fluoralkylkettenhaltige Moleküle der allgemeinen Formel II
 gebunden:



Dabei bedeuten

- X eine direkte Bindung zum Trägerpolymer, eine Amino-, Ether-, Thioether-,
 Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfonyl-, Sulfuryl- oder Phosphorylgruppe oder eine
 15 längere Brücke, z.B. eine Alkylkette, die durch Heteratome unterbrochen sein
 kann und/oder durch Heteroatome substituiert sein kann, eine Aminosäure,
 Dicarbonsäure, ein Peptid, Nucleotid oder einen Zucker,
- Y eine direkte Bindung, eine Amino-, Ether-, Thioether-, Carbonyl-, Thiocarbonyl-,
 Sulfonyl-, Sulfuryl- oder Phosphorylgruppe oder eine längere Brücke, z.B. eine
 20 Alkylkette, die durch Heteratome unterbrochen sein kann und/oder durch
 Heteroatome substituiert sein kann, eine Aminosäure, Dicarbonsäure, ein Peptid,
 Nucleotid oder einen Zucker,
- Z ein Fluor- oder ein Wasserstoffatom,
- n eine natürliche Zahl größer oder gleich 1,
- 25 m eine natürliche Zahl zwischen 1 und der Anzahl der derivatisierbaren Gruppen im
 Trägerpolymer.

Bevorzugt ist n größer als 5, besonders bevorzugt ist n größer als 10.

- 4 -

Die erfindungsgemäßen Stents können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

1. Ein unbeschichteter Stent kann zunächst mit einem Trägerpolymer (z.B. ein Polyurethan, erhältlich aus der Reaktion von 3,3'-Diacetylamino-diphenylmethan-4-4'-diisocyanat und Butandiol und nachfolgender Entfernung der Schutzgruppen) beschichtet werden. Dieses Polymer ist derartig modifiziert, daß es derivatisierbare Gruppen trägt (in diesem Beispiel Aminogruppen). Das Polymer wird in einem Lösemittel (z.B. Chloroform) gelöst und der Stent in die Polymerlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Polymerlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet.
2. Alternativ zu 1. kann das Trägerpolymer mit Hilfe der Gasphasenabscheidung oder der Plasmapolymerisation auf den Stent aufgebracht werden. Dieses Verfahren beruht z.B. auf dem in der deutschen Offenlegungsschrift DE 196 04 173 A1 offenbarten Verfahren zur Erzeugung antithrombogener Oberflächen auf medizinischen Gegenständen. Bei diesem Verfahren wird ein funktionalisiertes Polymer durch Gasphasenbeschichtung bei erhöhten Temperaturen und reduzierten Drücken auf den metallischen Stentgrundkörper aufgebracht.
3. Der nach 1. oder 2. beschichtete Stent wird mit einer Lösung des Derivatisierungsmittels - wie nachfolgend beschrieben - versetzt.

20 □

Die Derivatisierung erfolgt durch Reaktion der Gruppen XH (X bedeutet dabei eine derivatisierbare Funktion, z.B. eine Amino-, Hydroxyl- oder Thiolgruppe) der mit dem Trägerpolymer beschichteten Stents (Polymer-XH) mit Verbindungen der allgemeinen Formel III

25
$$\text{Nu-CO-L-R}^{\text{F}} \quad (\text{III})$$

worin

R^{F} eine Fluoralkylkette darstellt,

- 5 -

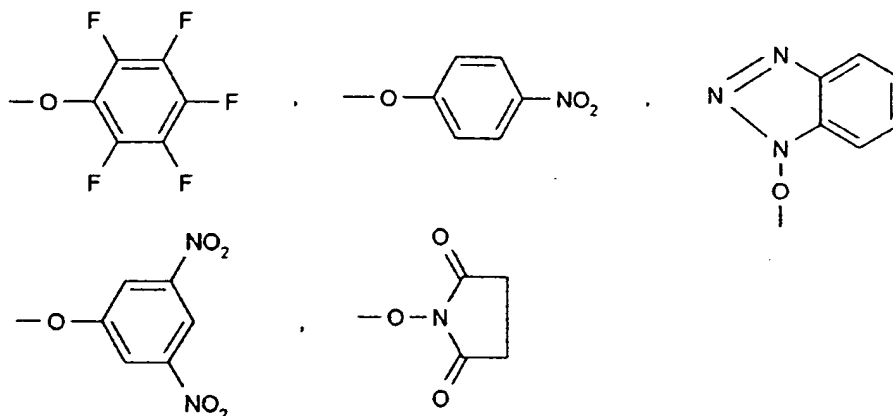
L eine direkte Bindung, eine Alkylgruppe, die durch Heteroatome unterbrochen und/oder substituiert sein kann, eine Aminosäure, ein Peptid, Nucleotid oder ein Zucker sein kann,

Nu in der Bedeutung eines Nucleofugs steht.

- 5 Falls die Reste L Hydroxylgruppen enthalten, können sie ggf. durch Acetyl- oder Isopropylidengruppen geschützt werden. Die Schutzgruppentechnik ist dem Fachmann vertraut.

Als Nucleofug dienen vorteilhafterweise die Reste:

I, Br, Cl, F, — OTs, — OMs,



10

Die Umsetzung wird im Gemisch von Wasser und organischen Lösungsmitteln wie: Isopropanol, Ethanol, Methanol, Butanol, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Formamid oder Dichlormethan durchgeführt. Bevorzugt sind ternäre Gemische aus Wasser, Isopropanol und Dichlormethan.

- 15 Die Umsetzung wird in einem Temperaturintervall zwischen -10°C - 100°C, vorzugsweise zwischen 0°C - 30°C durchgeführt.

- 6 -

- Als Säurefänger dienen anorganische und organische Basen wie Triethylamin, Pyridin, N-Methylmorpholin, Diisopropylethylamin, Dimethylaminopyridin, Alkali- und Erdalkalihydroxyde, ihre Carbonate oder Hydrogencarbonate wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat,
- 5 Kaliumhydrogencarbonat.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel IV erhalten:



in der

- 10 R^{F} , L die oben genannte Bedeutung haben, nach den dem Fachmann allgemein bekannten Verfahren der Säureaktivierung wie:

durch Umsetzung der Säure mit Dicyclohexylcarbodiimid, N-Hydroxysuccinimid/Dicyclohexylcarbodiimid, Carbonyldiimidazol, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, Oxalsäuredichlorid oder Chlorameisensäureisobutylester in der in der

- 15 Literatur beschriebenen Weise erfolgen:

- ♦ Aktivierung von Carbonsäuren. Übersicht in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band XV/2, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 19.
- ♦ Aktivierung mit Carbodiimiden. R. Schwyzer u. H. Kappeler, Helv. 46:1550 (1963).
- ♦ E. Wunsch et al., B. 100:173 (1967).
- 20 ♦ Aktivierung mit Carbodiimiden/Hydroxysuccinimid: J. Am. Chem. Soc. 86:1839 (1964) sowie J. Org. Chem. 53:3583 (1988). Synthesis 453 (1972).
- ♦ Anhydridmethode, 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin: B. Belleau et al., J. Am. Chem. Soc., 90:1651 (1986), H. Kunz et al., Int. J. Pept. Prot. Res., 26:493 (1985) und J. R. Voughn, Am. Soc. 73:3547 (1951).
- 25 ♦ Imidazolid-Methode: B.F. Gisin, R.B. Menifield, D.C. Tosteon, Am. Soc. 91:2691 (1969).
- ♦ Säurechlorid-Methoden, Thionylchlorid: Helv., 42:1653 (1959).
- ♦ Oxalylchlorid: J. Org. Chem., 29:843 (1964).

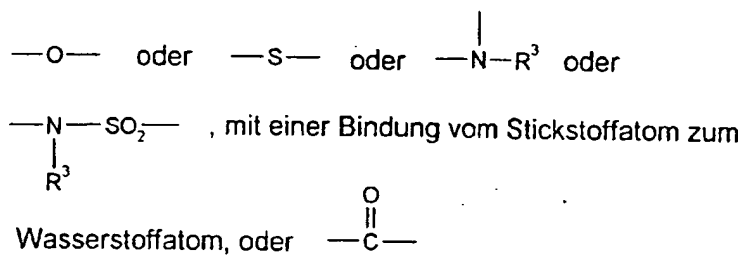
- 7 -

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind Kaufware (Fluorochem, ABCR) oder werden aus Verbindungen der allgemeinen Formel V

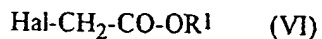


mit

5 Q in der Bedeutung von



durch Umsetzen mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI



mit

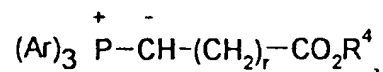
10 Hal in der Bedeutung, Cl, Br, I und

R^I in der Bedeutung von H, Methyl, Ethyl, t-Butyl, Benzyl, Isopropyl, dargestellt beispielsweise nach C.F. Ward, Soc. 121, 1161 (1922),

15 nach den dem Fachmann bekannten Methoden wie Alkylierung von Alkoholen mit Alkylhalogeniden [Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Sauerstoffverbindungen I, Teil 3, Methoden zur Herstellung und Umwandlung von Ethern, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965, Alkylierung von Alkoholen mit Alkylhalogeniden S. 24, Alkylierung von Alkoholen mit Alkylsulfaten S. 33] oder N-Alkylierung eines Sulfonamids mit Alkylsulfonaten [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, XI/2 Stickstoffverbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 20 1957, S. 680; J.E. Rickman and T. Atkins, Am. Chem. Soc., 96:2268, 1974, 96:2268; F. Chavez and A.D. Sherry, J. Org. Chem. 1989, 54:2990] erhalten.

- 8 -

Für den Fall daß Q die Gruppe $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---} \end{array}$ bedeutet, wird die Umsetzung mit einem Wittig-Reagenz der Struktur



- 5 wobei, r die Zahlen 0 - 16 bedeutet, vorgenommen. Die dabei entstandene -CH=CH-Doppelbindung kann als Bestandteil der Struktur erhalten bleiben oder durch katalytische Hydrierung (Pd 5 %/C) in eine -CH₂-CH₂-Gruppierung überführt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI sind Kaufware (Fluorochem, ABCR).

- 10 Die oben beschriebenen Verfahren werden im allgemeinen bei Temperaturen von 0-80°C durchgeführt. Bei der Beschichtung des Stents mit dem Polymer können in Abhängigkeit von dem jeweiligen Polymer Lösemittel eingesetzt werden. Bei Einsatz eines nichtwäßrigen Lösemittels soll dieses vor der Implantation entfernt werden.

- 15 Analog erfolgt die Derivatisierung der Gruppen XH (X bedeutet dabei eine Carboxylgruppe) der polymerbeschichteten Stents (Polymer-COOH) mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII



durch Aktivierung der COOH-Gruppen des Polymers wie oben beschrieben. L und R^F haben dabei die oben beschriebene Bedeutung.

- 20 Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Stents lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Die erfindungsgemäßen Stents sind physiologisch gut verträglich.

- 9 -

Die Oberflächenbeschichtung der erfindungsgemäßen Stents, wie sie oben beschrieben wurde, läßt sich auch allgemein bei der Beschichtung von Oberflächen anwenden, um diese inert zu machen. Dies gilt besonders für medizinische Anwendungen, z.B. für Katheter, Sonden, Dialysegeräte, künstliche Herzklappen, Prothesen usw.

5 Fig. 1 zeigt schematisch den Aufbau der erfindungsgemäßen Stents. Darin bedeuten

1: Stentgrundkörper

2: Trägerpolymer

3: die fluoralkylkettentragende Schicht.

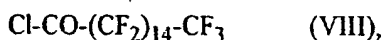
10 Fig. 2 ist eine Darstellung, bei der die bürstenartige Struktur der fluoralkylkettentragenden Schicht schematisch aufgezeigt wird.

Ausführungsbeispiele:

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1

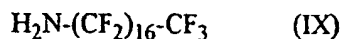
- 5 Als Trägerpolymer wird Polyurethan verwendet, das durch Reaktion von 3,3'-Diacetylamino-diphenylmethan-4,4'-diisocyanat und Butandiol erhältlich ist. Nach der Polymerisation werden die Acetylschutzgruppen entfernt. Die Stents werden dadurch beschichtet, daß sie in eine 5%ige Chloroform-Lösung des Polymers eingetaucht werden. Danach läßt man sie einer Reinraum-Trockenkammer bei Zimmertemperatur trocknen.
- 10 Die durchschnittliche Schichtdicke beträgt 20 µm. Die Derivatisierung mit Fluoralkylgruppen erfolgt durch Umsetzung freier Aminogruppen mit dem Säurechlorid der Formel VIII



- wie es in der Literatur beschrieben und dem Fachmann geläufig ist. Nach der Trockung ist
- 15 der Stent gebrauchsfertig.

Beispiel 2

- Die Beschichtung des Stents mit einem Polymer, das freie Carboxylgruppen an der Oberfläche trägt, erfolgt wie unter Beispiel 1 beschrieben. Danach erfolgt die Umsetzung mit Thionylchlorid zu einem Säurechlorid, wie es dem Fachmann bekannt ist.
- 20 Anschließend werden die Chloratome des Säurechlorids mit einem Amin der Formel IX umgesetzt.



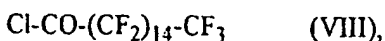
Nach der Trockung ist der Stent gebrauchsfertig.

Beispiel 3

- Die Beschichtung eines Metallstents durch CVD-Polymerisation (CVD: Chemical Vapour Deposition) von 4-Amino-[2.2]-paracyclophan erfolgt in einer geeignet konzipierten Anlage. Die Anlage ist mit einer Argonbombe verbunden, da Argon als Trägergas
- 5 fungiert. Die Argonzuleitung ist mit einem 380 mm langen Quarzglasrohr mit einem Außendurchmesser von 30 mm verbunden. Das Quarzglasrohr ist an seinem anderen Ende mit einem Edelstahlrezipienten verbunden. Das Quarzglasrohr ist frei schwebend in einem Dreizonenröhrenofen gelagert, der eine beheizte Länge von 320 mm und einen Innendurchmesser von 32 mm besitzt. Alle drei Heizzonen lassen sich bis 800°C erhitzen.
- 10 Der zu beschichtende Stent wird über das abnehmbare Schauglas auf dem Probenhalter fixiert. Anschließend wird der Reaktor wieder verschlossen und die Anlage wird durch Betätigung des Hauptschalters in Betrieb genommen. Gleichzeitig werden die beiden Kühlkreisläufe aktiviert, und die Rezipientenwand wird auf 100°C geheizt. Dann wird ein Porzellanschiffchen mit einer eingewogenen Menge an Monomer in die Sublimationszone
- 15 gestellt und diese wieder verschlossen. Der Reaktor wird dann auf einen Basisdruck von 0.03 mbar abgepumpt. Nun wird ein Trägergasstrom von 20 sccm eingestellt und anschließend ein Arbeitsdruck von 0.2 mbar vorgegeben. Man wartet nun so lange, bis sowohl der Trägergasfluß als auch der Arbeitsdruck konstant sind. Nun gibt man die gewünschte Pyrolysetemperatur von 680°C vor und wartet, bis diese Temperatur in der
- 20 Pyrolysezone erreicht wird. Dann läßt man den Probenhalter mit einer Drehgeschwindigkeit von 20 U/min rotieren und erhitzt die Sublimationszone auf 290°C. Der Beschichtungsprozeß wird mit Hilfe des Schichtdickenmonitors verifiziert. Wenn die gewünschte Schichtdicke von 280 nm erreicht ist, kann der Beschichtungsprozeß beendet werden. Dazu werden die Ofenregler, der Drehmotor des Probenhalters und der
- 25 Trägergasstrom ausgeschaltet, das Drosselventil geöffnet und noch einmal auf Basisdruck abgepumpt. Anschließend wird die Pumpe abgeschaltet, die Anlage über das Belüftungsventil belüftet und die Probe entnommen.

Die Derivatisierung mit Fluoralkylgruppen erfolgt wie in Beispiel 1 durch Umsetzung der freien Aminogruppen auf dem Trägerpolymer mit dem Säurechlorid der Formel VIII

30



- 12 -

wie es in der Literatur beschrieben und dem Fachmann geläufig ist. Nach der Trocknung ist der Stent gebrauchsfertig.

Patentansprüche

1. Stent, dadurch gekennzeichnet, daß er aus einem Stentgrundkörper besteht, der mit einem Trägerpolymer beschichtet ist, an das Perfluoralkylketten gebunden sind, die bürstenförmig von der Stentoberfläche abstehen.
- 5 2. Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Stentgrundkörper ein metallischer Stentgrundkörper oder ein aus einem Polymer hergestellter Stent ist.
3. Stent gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der metallische Stentgrundkörper ein Wiktor-Stent, ein Palmaz-Schatz-Stent, ein Strecker-Stent oder ein Nitinol-Stent ist.
- 10 4. Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägerpolymer eines der folgenden Polymere ist: ein Polyurethanderivat, ein Polyamino-p-xylylenderivat, ein Polyorganosilan, ein Polyvinylpyrrolidon, ein Polymethylmethacrylat, ein Polyhydroxymethylmethacrylat, ein Mischpolymer aus N-Vinylpyrrolidon und Hydroxymethylmethacrylat, ein Polyamid, ein Polyacrylamid, ein Polyethylen, ein Polyethylenoxid, ein Polyethylenglycol, ein Polyester, ein Polypropylenoxid, ein Polysiloxan, ein PVC-Derivat, ein Polyvinylactam, ein Polyethylenterephthalat, ein Polysilicon, ein Polysaccharid, ein Protein, ein Polysulfon oder ein Polysulfonat.
- 15 5. Stent gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß an das Trägerpolymer fluoralkylkettenhaltige Moleküle der allgemeinen Formel II gebunden sind:

20



worin

- X für eine direkte Bindung zum Trägerpolymer, eine Amino-, Ether-, Thioether-, Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfonyl-, Sulfuryl- oder Phosphorylgruppe oder eine längere Brücke zum Trägerpolymer steht, wie
- 25

- 14 -

z.B. eine Alkylkette, die durch Heteroatome unterbrochen sein kann
und/oder durch Heteroatome substituiert sein kann, eine Aminosäure, eine
Dicarbonsäure, ein Peptid, Nucleotid oder ein Zucker,

Y für eine direkte Bindung, eine Amino-, Ether-, Thioether-, Carbonyl-,

5 Thiocarbonyl-, Sulfonyl-, Sulfuryl- oder Phosphorylgruppe oder eine längere
Brücke steht, wie z.B. eine Alkylkette, die durch Heteroatome unterbrochen
sein kann und/oder durch Heteroatome substituiert sein kann, eine

Aminosäure, eine Dicarbonsäure, ein Peptid, Nucleotid oder ein Zucker,

Z für ein Fluor- oder ein Wasserstoffatom steht,

10 n für eine natürliche Zahl größer oder gleich 1 steht,

m für eine natürliche Zahl zwischen 1 und der Anzahl der derivatisierbaren
Gruppen im Trägerpolymer steht.

6. Verfahren zur Herstellung eines Stents gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche,
15 dadurch gekennzeichnet, daß ein Stentgrundkörper mit einem Trägerpolymer
beschichtet wird und anschließend die Oberfläche mit perfluoralkylkettenhaltigen
Molekülen derivatisiert wird.

7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägerpolymer durch
Gasphasenbeschichtung oder Plasmapolymerisation auf den Stentgrundkörper
20 aufgebracht wird.

- 15 -

8. Oberflächenbeschichtung, dadurch gekennzeichnet, daß an ein Trägerpolymer Perfluoralkylketten gebunden sind, die büstenförmig von der Oberfläche abstehen.
9. Oberflächenbeschichtung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß an das Trägerpolymer fluoralkylkettenhaltige Moleküle der allgemeinen Formel II gebunden sind:



worin

- 10 X für eine direkte Bindung zum Trägerpolymer, eine Amino-, Ether-, Thioether-, Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfonyl-, Sulfuryl- oder Phosphorylgruppe oder eine längere Brücke zum Trägerpolymer steht, wie z.B. eine Alkylkette, die durch Heteroatome unterbrochen sein kann und/oder durch Heteroatome substituiert sein kann, eine Aminosäure, eine
- 15 Dicarbonsäure, ein Peptid, Nucleotid oder ein Zucker,
- Y für eine direkte Bindung, eine Amino-, Ether-, Thioether-, Carbonyl-, Thiocarbonyl-, Sulfonyl-, Sulfuryl- oder Phosphorylgruppe oder eine längere Brücke steht, wie z.B. eine Alkylkette, die durch Heteroatome unterbrochen sein kann und/oder durch Heteroatome substituiert sein kann, eine
- 20 Aminosäure, eine Dicarbonsäure, ein Peptid, Nucleotid oder ein Zucker,
- Z für ein Fluor- oder ein Wasserstoffatom steht,
- n für eine natürliche Zahl größer oder gleich 1 steht,

- 16 -

m für eine natürliche Zahl zwischen 1 und der Anzahl der derivatisierbaren Gruppen im Trägerpolymer steht.

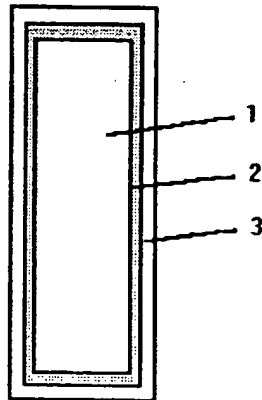
5

10

15

20

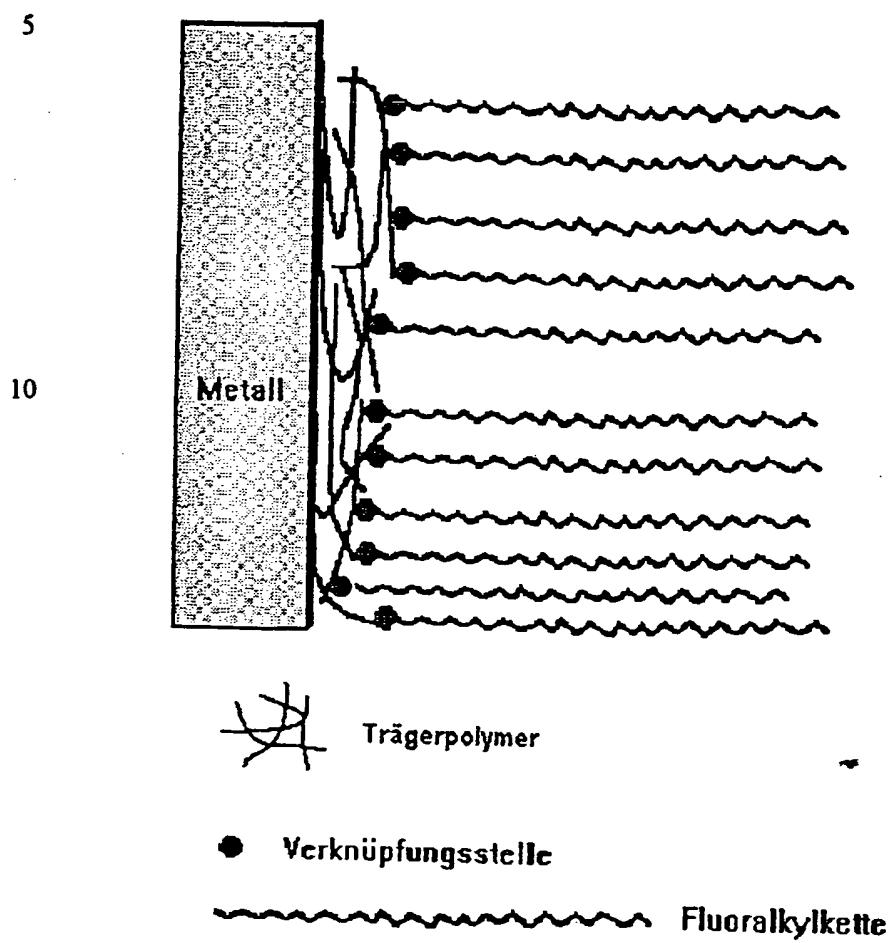
Fig. 1



5

10

Fig. 2



PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : <p style="text-align: center;">A61L 31/00, A61F 2/06</p>	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/58680 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. Dezember 1998 (30.12.98)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03627 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1998 (18.06.98) (30) Prioritätsdaten: 197 27 838.8 24. Juni 1997 (24.06.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE). </div> </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 27. Mai 1999 (27.05.99) </div> </td> </tr> </table>			<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03627 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1998 (18.06.98) (30) Prioritätsdaten: 197 27 838.8 24. Juni 1997 (24.06.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE). </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 27. Mai 1999 (27.05.99) </div>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/03627 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1998 (18.06.98) (30) Prioritätsdaten: 197 27 838.8 24. Juni 1997 (24.06.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AG [DE/DE]; D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRAUSE, Werner [DE/DE]; Turmfalkenstrasse 39a, D-13505 Berlin (DE). </div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 27. Mai 1999 (27.05.99) </div>			
(54) Title: STENTS COATED WITH FLUOROALKYL GROUPS (54) Bezeichnung: MIT FLUORALKYLGRUPPEN BESCHICHTETE STENTS (57) Abstract <p>The invention relates to stents consisting of a base body coated with a carrier polymer linked to perfluoroalkyl chains which protrude from the stent surface like a brush. The invention also relates to a method for producing said stents and to their use in the prophylaxis of restenosis.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft Stents, die aus einem Stentgrundkörper bestehen, der mit einem Trägerpolymer beschichtet ist, an das Perfluoralkylketten gebunden sind, die bürstenförmig von der Stentoberfläche abstehen, sowie Verfahren zu deren Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.</p>				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MV	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No

PCT/EP 98/03627

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61L31/00 A61F2/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61L A61K C23C C09D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 607 475 A (CAHALAN PATRICK T ET AL) 4 March 1997 see column 1 - column 4, line 55 ---	1-9
A	EP 0 519 087 A (HEWLETT PACKARD GMBH) 23 December 1992 see page 2, line 3 - page 3, line 32 see page 4, line 3 - line 12 see page 6, line 35 - page 7, line 36 ---	1-9
A	DE 39 18 736 A (VALLBRACHT CHRISTIAN DR) 13 December 1990 see the whole document ---	1-9
E	DE 297 11 398 U (SCHERING AG) 22 October 1998 see the whole document -----	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 1999

Date of mailing of the international search report

29/03/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muellners, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/03627

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5607475 A	04-03-1997	US 5782908 A	21-07-1998
EP 0519087 A	23-12-1992	DE 69125828 D	28-05-1997
		DE 69125828 T	31-07-1997
		JP 5220217 A	31-08-1993
		US 5451428 A	19-09-1995
DE 3918736 A	13-12-1990	NONE	
DE 29711398 U	22-10-1998	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03627

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61L31/00 A61F2/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61L A61K C23C C09D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 607 475 A (CAHALAN PATRICK T ET AL) 4. März 1997 siehe Spalte 1 - Spalte 4, Zeile 55 ---	1-9
A	EP 0 519 087 A (HEWLETT PACKARD GMBH) 23. Dezember 1992 siehe Seite 2, Zeile 3 - Seite 3, Zeile 32 siehe Seite 4, Zeile 3 - Zeile 12 siehe Seite 6, Zeile 35 - Seite 7, Zeile 36 ---	1-9
A	DE 39 18 736 A (VALLBRACHT CHRISTIAN DR) 13. Dezember 1990 siehe das ganze Dokument ---	1-9
E	DE 297 11 398 U (SCHERING AG) 22. Oktober 1998 siehe das ganze Dokument -----	1-9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22. März 1999

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29/03/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Muellners, W

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/03627

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5607475 A	04-03-1997	US 5782908 A	21-07-1998
EP 0519087 A	23-12-1992	DE 69125828 D	28-05-1997
		DE 69125828 T	31-07-1997
		JP 5220217 A	31-08-1993
		US 5451428 A	19-09-1995
DE 3918736 A	13-12-1990	KEINE	
DE 29711398 U	22-10-1998	KEINE	